Recueil de la jurisprudence

CONCLUSIONS DE L'AVOCAT GÉNÉRAL
M. HENRIK SAUGMANDSGAARD ØE
présentées le 25 juillet 2018 [1]

Affaire C-29/17

Novartis Farma SpA
contre
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),
Roche Italia SpA,
Consiglio Superiore di Sanità
en présence de
Ministero della Salute,
Regione Veneto,
Società Oftalmologica Italiana (SOI)
Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),
Regione Emilia-Romagna

[demande de décision préjudicielle formée par le Consiglio di Stato (Conseil d'État, Italie)]

« Renvoi préjudiciel – Médicaments – Directive 2001/83/CE – Champ d'application – Exclusion – Article 3, point 1 – Faculté de dérogation – Article 5, paragraphe 1 – Autorisation de mise sur le marché – Article 6, paragraphe 1 – Autorisation de fabrication – Article 40, paragraphes 1 et 2 – Règlement (CE) nº 726/2004 – Autorisation de mise sur le marché délivrée à l'issue de la procédure centralisée – Article 3, paragraphe 1 – Prise en charge par le régime national d'assurance des soins de santé d'un médicament utilisé pour un traitement non couvert par son autorisation de mise sur le marché (hors AMM) »

I. Introduction

1. Par sa demande de décision préjudicielle, le Consiglio di Stato (Conseil d'État, Italie) interroge la Cour sur l'interprétation de l'article 3, point 1, de l'article 5, paragraphe 1, et de l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE [2], des articles 3, 25 et 26 lus en combinaison avec l'annexe du règlement (CE) nº 726/2004 [3], ainsi que de l'article 1er, paragraphe 3, de la directive 89/105/CEE [4].

1 Langue originale : le français.

2 Directive du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO 2001, L 311, p. 67), telle que modifiée par la directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil, du 25 octobre 2012 (JO 2012, L 299, p. 1).

3 Règlement du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO 2004, L 136, p. 1), tel que modifié par le règlement (UE) nº 1027/2012 du Parlement européen et du Conseil, du 25 octobre 2012 (JO 2012, L 316, p. 38).

4 Directive du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie (JO 1989, L 40, p. 8).

2. Cette demande a été présentée dans le cadre d'un litige opposant la société Novartis Farma SpA à l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Agence italienne des médicaments) au sujet de la légalité des décisions par lesquelles cette dernière a inclus, dans la liste des médicaments pris en charge par le Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (Service national de santé, Italie), un médicament utilisé pour des indications thérapeutiques qui ne figurent pas dans son autorisation de mise sur le marché (ci-après « AMM »).

3. Ce médicament, l'Avastin, a été autorisé pour le traitement de certains types de cancers. Il est également utilisé pour le traitement d'une maladie répandue de la rétine, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), bien que l'AMM de ce médicament ne mentionne pas cette indication thérapeutique. Cette utilisation, dite « hors AMM », suppose que l'Avastin soit extrait de son flacon d'origine et reconditionné sous un dosage, sous une présentation et pour une voie d'administration qui ne sont pas non plus couverts par son AMM.

4. Dans le sillage des affaires ayant donné lieu aux arrêts Novartis Pharma [5] et F. Hoffmann-La Roche e.a. [6], la présente affaire porte, pour la troisième fois, à l'attention de la Cour des questions qui tirent leur origine de cette utilisation hors AMM de l'Avastin. Les questions posées par la juridiction de renvoi ont, essentiellement, trait à la comptabilité de la prise en charge par le SSN de ce médicament utilisé hors AMM avec les exigences tirées de la réglementation pharmaceutique de l'Union européenne concernant la mise sur le marché des médicaments. Cette juridiction interroge, de surcroît, la Cour sur la répartition des compétences entre les autorités nationales et celles de l'Union en matière de pharmacovigilance pour les médicaments soumis à la procédure centralisée d'autorisation prévue par le règlement n° 726/2004.

II. Le cadre juridique

A. Le droit de l'Union

1. La directive 2001/83

5. Aux termes de l'article 2, paragraphe 1, de la directive 2001/83, cette directive « s'applique aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ».

6. L'article 3 de cette directive est libellé comme suit :

« La présente directive ne s'applique pas :

1) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément formule magistrale) ;

[…] »

7. L'article 5, paragraphe 1, de ladite directive dispose qu'« [u]n État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe ».

5 Arrêt du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 Arrêt du 23 janvier 2018 (C-179/16, EU:C:2018:25).

8. L'article 6, paragraphe 1, de la même directive prévoit :

« Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une [AMM] n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du règlement [nº 726/2004] […].

Lorsqu'un médicament a obtenu une première [AMM] conformément au premier alinéa, tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'[AMM] initiale. Toutes ces [AMM] sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale [...] »

9. L'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83 précise les renseignements et les documents qui doivent accompagner la demande d'AMM. En particulier, la lettre j) de cette disposition désigne le résumé des caractéristiques du produit. Conformément à l'article 11 de cette directive, ce document indique notamment le dosage et la forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative de tous les composants, les indications thérapeutiques, la posologie ainsi que le mode d'administration du médicament.

10. L'article 40 de ladite directive est ainsi formulé :

« 1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation [...]

2. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation.

Toutefois, cette autorisation n'est pas exigée pour les préparations, divisions, changements de conditionnement ou présentation, dans la mesure où ces opérations sont exécutées, uniquement en vue de la délivrance au détail, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres à effectuer lesdites opérations. »

2. La directive 89/105

11. L'article 1er, paragraphe 3, de la directive 89/105 énonce qu'« [a]ucun élément de [cette] directive n'autorise la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique pour laquelle l'autorisation prévue à l'article [6, paragraphe 1] de la directive [2001/83] n'a pas été délivrée ».

3. Le règlement nº 726/2004

12. Le règlement nº 726/2004 établit une procédure centralisée pour l'autorisation des médicaments au niveau de l'Union.

13. En vertu de l'article 3, paragraphe 1, de ce règlement, « [a]ucun médicament figurant à l'annexe ne peut être mis sur le marché dans [l'Union] sans qu'une [AMM] n'ait été délivrée par [l'Union] conformément [audit] règlement ». Le point 1 de cette annexe inclut les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques.

14. Selon l'article 13, paragraphe 1, du même règlement, l'AMM octroyée au terme de la procédure centralisée est valable dans l'ensemble de l'Union et confère dans chaque État membre les mêmes droits et obligations qu'une AMM délivrée par cet État membre en application de l'article 6 de la directive 2001/83.

15. L'article 16, paragraphe 2, du règlement nº 726/2004 dispose que le titulaire d'une AMM délivrée à l'issue de la procédure centralisée communique immédiatement à l'Agence européenne des médicaments (EMA), à la Commission européenne et aux États membres toute information nouvelle susceptible d'entraîner la modification des renseignements ou des documents visés, notamment, à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83. Les informations à fournir « comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'[AMM], ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'[AMM] ».

16. En outre, les articles 21 à 29 de ce règlement prévoient un système de pharmacovigilance pour les médicaments autorisés au niveau de l'Union.

17. Ce système comprend, aux termes de l'article 24, paragraphe 1, dudit règlement, la mise en place et la gestion par l'EMA, en collaboration avec les États membres et la Commission, d'une base de données en vue de rassembler des informations portant notamment « sur les effets indésirables suspectés survenant chez l'homme en cas d'utilisation du médicament conformément aux termes de son [AMM], ainsi que lors de toute utilisation non conforme aux termes de l'[AMM] ».

18. Conformément à l'article 25 du même règlement, « [l'EMA] élabore, en collaboration avec les États membres, des formulaires standards structurés mis en ligne pour la notification d'effets indésirables suspectés par les professionnels de la santé et par les patients [...] ».

19. L'article 26 du règlement nº 726/2004 prévoit l'instauration et la gestion par l'EMA, en collaboration avec les États membres et la Commission, d'un portail web européen sur les médicaments pour la diffusion d'informations sur les médicaments autorisés dans l'Union.

B. Le droit italien

20. L'article 1er, paragraphe 4, du decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996 (décret-loi nº 536, du 21 octobre 1996, converti sans modifications en loi nº 648, du 23 décembre 1996, ci-après la « loi nº 648/96 »), dispose :

« Lorsqu'il n'existe pas de thérapie de remplacement valable, les médicaments innovants dont la commercialisation est autorisée dans d'autres États mais non sur le territoire national, les médicaments non encore autorisés mais soumis à des essais cliniques et les médicaments destinés à être utilisés pour une indication thérapeutique autre que l'indication autorisée, qui figurent sur une liste établie et mise à jour périodiquement par la Commission unica del farmaco [commission unique des médicaments] [ci-après la "liste 648"], conformément aux procédures et aux critères adoptés par cette dernière, peuvent être prescrits et pris entièrement en charge par le [SSN] à partir du 1er janvier 1997 [...] »

21. En vertu de l'article 3, paragraphe 2, du decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014 (décret-loi nº 36, du 20 mars 2014, converti avec modifications en loi nº 79, du 16 mai 2014, ci-après la « loi nº 79/2014 »), l'article 1er de la loi nº 648/96 a été complété par un paragraphe 4 bis, lequel prévoit :

« Même lorsqu'il existe une thérapie de remplacement dans le cadre des médicaments autorisés après évaluation par l'[AIFA], les médicaments qui peuvent être utilisés pour une indication thérapeutique différente de celle qui a été autorisée sont inscrits dans la [liste 648], et remboursés par le [SSN], à condition que cette indication soit connue et conforme aux recherches menées dans le cadre de la communauté médico-scientifique nationale et internationale, selon des paramètres d'économie et d'adéquation. Dans ce cas, l'AIFA active les instruments de suivi appropriés pour veiller à la sécurité des patients et assurer en temps utile les adaptations nécessaires. »

III. Le litige au principal, les questions préjudicielles et la procédure devant la Cour

22. Une société du groupe Novartis est titulaire d'une AMM pour un médicament biotechnologique, dénommé Lucentis, dont le principe actif est le ranibizumab. Cette AMM a été octroyée au terme de la procédure centralisée prévue par le règlement nº 726/2004. Elle couvre le traitement de la DMLA. Le Lucentis revêt la forme d'un flacon contenant 0,23 ml de solution médicamenteuse. Chaque flacon est utilisable pour une seule injection intravitréenne de 0,05 ml. Le Lucentis est pris en charge par le SSN.

23. Une société du groupe Roche dispose d'une AMM pour un autre médicament biotechnologique, l'Avastin, dont le principe actif est le bevacizumab. Ce médicament présente certaines différences de type structurel et pharmacologique par rapport au Lucentis. L'Avastin a été autorisé, également dans le cadre de la procédure centralisée, pour des indications thérapeutiques en oncologie. Il se présente sous la forme d'un flacon contenant 4 ml de substance médicamenteuse à diluer pour perfusion.

24. En outre, certains médecins prescrivent l'Avastin pour le traitement de la DMLA, bien que son AMM ne couvre pas cette indication thérapeutique. Il ressort de la décision de renvoi que le droit italien autorise l'utilisation hors AMM d'un médicament lorsque le médecin, dans l'exercice de la liberté thérapeutique propre à sa profession, l'estime utile pour la santé de son patient. L'Avastin doit alors être reconditionné en extrayant la substance médicamenteuse du flacon d'origine et en la répartissant en plusieurs seringues à usage unique, d'une contenance de 0,1 ml chacune, en vue d'une injection intravitréenne.

25. Sur la base de l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 et conformément à un avis du Consiglio Superiore di Sanità (Conseil supérieur de la santé, Italie) du 15 avril 2014, l'AIFA a adopté la décision nº 622 du 24 juin 2014 (ci-après la « décision nº 622/2014 ») portant inscription du médicament « bevacizumab – Avastin » sur la liste 648 (laquelle énumère les médicaments pris en charge par le SSN[7]) pour le traitement de la DMLA[8].

26. La juridiction de renvoi précise que le choix du législateur italien d'autoriser une telle inscription était vraisemblablement dicté par des raisons purement économiques. Selon les indications fournies par le Conseil supérieur de la santé dans l'avis susmentionné, un flacon de Lucentis coûte au SSN 902 euros, contre 82 euros pour la dose d'Avastin nécessaire à une injection intravitréenne. Dans cet avis, cette institution a considéré que la préparation du bevacizumab à usage intravitréen constitue une « préparation galénique magistrale stérile ».

7 Voir point 21 des présentes conclusions.

8 Bien que la juridiction de renvoi n'ait pas réitéré ces précisions factuelles en l'espèce, je crois utile de rappeler que, comme la Cour l'a exposé dans l'arrêt du 23 janvier 2018, F. Hoffmann-La Roche e.a. (C-179/16, EU:C:2018:25, points 27 à 29), l'utilisation hors AMM de l'Avastin a commencé avant la mise sur le marché de médicaments autorisés pour le traitement de la DMLA. L'AIFA a, en 2007, inscrit l'Avastin sur la liste 648 pour le traitement de la DMLA en vertu de l'article 1er, paragraphe 4, de la loi nº 648/96, dès lors qu'il n'existait alors aucune thérapie alternative autorisée pour cette indication thérapeutique. À la suite de l'inscription, en 2008, sur cette liste du Lucentis et d'autres médicaments autorisés à cet effet, l'AIFA a exclu le remboursement de l'Avastin pour le traitement de la DMLA. L'insertion du paragraphe 4 bis de l'article 1er de la loi nº 648/96 a permis à l'AIFA de réinscrire l'Avastin sur la liste 648 pour le traitement de la DMLA en dépit de la présence sur le marché de médicaments dont l'AMM couvre cette indication thérapeutique.

27. L'article 2, paragraphe 1, de la décision nº 622/2014 dispose :

« La fourniture du médicament bevacizumab – Avastin s'effectue aux conditions suivantes, qui visent à protéger le patient lors de l'usage de ce médicament pour une indication ne figurant pas dans l'enregistrement :

a) aux fins de garantir la stérilité, le conditionnement en doses à usage unique du médicament bevacizumab pour l'usage intravitréen doit être effectué exclusivement par des pharmacies hospitalières répondant aux exigences requises, dans le respect des règles garantissant une bonne préparation ;

b) l'administration du bevacizumab pour l'usage intravitréen est réservée aux services ophtalmologiques hautement spécialisés au sein d'hôpitaux publics désignés par les régions ;

c) l'administration du médicament ne peut avoir lieu qu'après que le patient a signé une déclaration de consentement éclairé concernant les raisons scientifiques, accompagnées des informations adéquates relatives à l'existence de thérapies de remplacement approuvées, mais dont le coût pour le SSN est plus élevé ;

d) mise en place d'un registre de suivi auquel le formulaire de déclaration des effets indésirables est joint. »

28. Conformément à l'article 3 de cette décision, « [l]a prescription du médicament, à la charge du SSN, par les services utilisateurs doit s'effectuer pour chaque patient en remplissant le formulaire de prescription informatisé [...] ».

29. L'article 4 de ladite décision prévoit que « [l']AIFA se réserve d'adopter toute autre appréciation et de prendre toute décision plus appropriée pour veiller à la sécurité des patients [...] à la suite de l'analyse des données recueillies au moyen du suivi ou de toute autre preuve scientifique disponible ».

30. La décision nº 622/2014 a été modifiée par la décision nº 79 du 30 janvier 2015 (ci-après la « décision nº 79/2015 » et, ensemble avec la décision nº 622/2014, les « décisions de l'AIFA ») en ce qui concerne la détermination des personnes qui peuvent administrer le médicament en cause. Celles-ci incluent désormais non plus uniquement les services ophtalmologiques hautement spécialisés au sein d'hôpitaux publics désignés par les régions, mais tous les centres hospitaliers hautement spécialisés ainsi désignés [9].

31. Par ailleurs, la juridiction de renvoi indique que les pharmacies procèdent à la préparation de l'Avastin en vue de son usage oculaire sur la base de prescriptions médicales individuelles. Ces prescriptions ne sont cependant pas personnalisées en fonction de besoins individuels distincts, de sorte que la préparation en cause est effectuée à l'identique pour chaque patient, de façon sérielle et répétée [10].

9 Tel qu'il ressort du dossier soumis à la Cour, la décision nº 79/2015 a, à son tour, été modifiée par la décision nº 799 du 28 avril 2017 (ci-après la « décision nº 799/2017 ») en ce qui concerne la désignation des personnes qui peuvent reconditionner l'Avastin en doses à usage unique. Cette opération peut désormais être effectuée non plus uniquement par les pharmacies hospitalières, mais par toutes les pharmacies – y compris les pharmacies d'officine – répondant aux exigences requises. L'AIFA a adopté cette décision à la suite d'un arrêt du 9 janvier 2017, versé au dossier de la présente affaire, par lequel le Consiglio di Stato (Conseil d'État) a annulé l'article 2, paragraphe 1, sous a), de la décision nº 622/2014 en ce qu'il réservait cette faculté aux seules pharmacies hospitalières. Roche Italia SpA aurait formé tierce opposition contre cet arrêt.

10 Ces circonstances ressortent du libellé de la deuxième question préjudicielle.

32. Novartis Farma a contesté la légalité des décisions de l'AIFA devant le Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (tribunal administratif régional du Latium, Italie). Selon Novartis Farma, ces décisions sont de nature à favoriser son concurrent, Roche Italia, en réduisant sensiblement la part de marché du Lucentis pour le traitement de la DMLA.

33. Ce recours a été rejeté par un jugement du 13 janvier 2016. Novartis Farma a interjeté appel de ce jugement devant le Consiglio di Stato (Conseil d'État).

34. Dans le cadre de son appel, Novartis Farma invoque l'illégalité « par ricochet » des décisions de l'AIFA au motif que l'article 3, paragraphe 2, de la loi nº 79/2014, par lequel a été introduit l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 qui constitue la base légale de ces décisions, méconnaîtrait le droit de l'Union en ce qu'il autorise l'inscription sur la liste 648 de médicaments utilisés pour des indications thérapeutiques non couvertes par leur AMM, même en présence de médicaments autorisés pour ces indications.

35. Novartis Farma fait valoir que cette disposition viole l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83, en vertu duquel toute modification, notamment, des indications thérapeutiques, du dosage, de la voie d'administration ou de la présentation d'un médicament doit faire l'objet d'une nouvelle AMM ou d'une modification de l'AMM existante. Cette disposition n'admettrait de dérogation qu'au titre de l'article 3, point 1, ou de l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 – lesquels ne s'appliqueraient pas en l'espèce. La méconnaissance de l'article 6, paragraphe 1, de cette directive entraînerait également violation de l'article 1er, paragraphe 3, de la directive 89/105.

36. Novartis Farma allègue, de surcroît, que l'article 3, paragraphe 2, de la loi nº 79/2014, en ce qu'il attribue à l'AIFA une compétence de suivi s'agissant de l'utilisation de médicaments hors AMM, empiète sur les compétences que le règlement nº 726/2004 confère à l'EMA en matière d'autorisation de commercialisation des médicaments et de pharmacovigilance.

37. Dans sa défense, l'AIFA soutient, en particulier, que la préparation de l'Avastin en vue de son usage oculaire ne présente pas de caractère industriel. Partant, le médicament qui en résulte ne relèverait pas du champ d'application de la directive 2001/83 et constituerait une « formule magistrale » au sens de son article 3, point 1. En outre, la République italienne pourrait se prévaloir de la faculté de déroger aux dispositions de cette directive au titre de son article 5, paragraphe 1. En tout état de cause, l'AIFA considère, premièrement, que le litige au principal concerne non pas la mise sur le marché d'un médicament, mais uniquement son utilisation hors AMM. Deuxièmement, l'article 40, paragraphe 2, second alinéa, de ladite directive permettrait que les opérations en cause soient effectuées sans autorisation de fabrication. Par ailleurs, la compétence de suivi reconnue à l'AIFA n'interférerait nullement avec les compétences de l'EMA.

38. Dans ces conditions, le Consiglio di Stato (Conseil d'État) a décidé de surseoir à statuer et de poser à la Cour les questions préjudicielles suivantes :

« 1) Les dispositions de la directive [2001/83], et en particulier ses articles 5 et 6, lus en combinaison avec le deuxième considérant de [cette] directive, s'opposent-elles à l'application d'une loi nationale […] qui, dans le but de limiter les dépenses, encourage, par le biais de son inscription dans la liste des médicaments remboursables par le [SSN], l'utilisation d'un médicament en dehors de l'indication thérapeutique autorisée pour l'ensemble des patients, indépendamment de toute considération des exigences thérapeutiques de chaque patient et nonobstant l'existence et la disponibilité sur le marché de médicaments autorisés pour l'indication thérapeutique spécifique ?

2) L'article 3, point 1, de la directive [2001/83] […], s'applique-t-il dans le cas où la préparation du produit pharmaceutique, bien qu'elle soit effectuée en pharmacie sur la base d'une prescription médicale destinée à un patient déterminé, est néanmoins effectuée en série, de manière identique et répétée, sans tenir compte des exigences spécifiques du patient en question, le produit étant

délivré à la structure hospitalière et non au patient (compte tenu du fait que le médicament relève de la classe H-OSP [médicaments utilisables exclusivement en milieu hospitalier]), et utilisé dans une structure également distincte de celle dans laquelle le conditionnement a été effectuée ?

3) Les dispositions du règlement [n° 726/2004], et en particulier ses articles 3, 25 et 26, ainsi que son annexe, qui attribuent à l'[EMA] compétence exclusive pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments ayant comme indication thérapeutique le traitement de pathologies oncologiques, tant dans le cadre de la procédure de délivrance de l'[AMM] (procédure centralisée obligatoire) qu'aux fins du suivi et de la coordination des actions de pharmacovigilance postérieures à la mise sur le marché du médicament, s'opposent-elles à l'application d'une loi nationale qui réserve à l'autorité de régulation nationale (AIFA) compétence pour prendre des décisions en matière de sécurité des médicaments en relation avec l'usage hors AMM qui en est fait, et dont l'autorisation relève de la compétence exclusive de la [Commission], sur la base des évaluations techniques et scientifiques effectuées par l'EMA ?

4) Les dispositions de la directive [89/105], et en particulier son article 1er, paragraphe 3, s'opposent-elles à l'application d'une loi nationale qui permet à l'État membre, dans le cadre des décisions qu'il prend en matière de remboursement des dépenses de santé exposées par un assuré, de prévoir le remboursement d'un médicament utilisé en dehors des indications thérapeutiques spécifiées dans l'[AMM] délivrée par la [Commission], ou par une agence européenne spécialisée, à l'issue d'une procédure d'évaluation centralisée, sans que les conditions prévues par les articles 3 et 5 de la directive [2001/83] soient réunies ? »

39. Ont déposé des observations écrites Novartis Farma, Roche Italia, la Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), la Regione Emilia-Romagna (région de l'Émilie-Romagne, Italie), la Regione Veneto (région de la Vénétie, Italie), l'Irlande, les gouvernements italien, hellénique, polonais, finlandais et suédois ainsi que la Commission.

40. Ont comparu à l'audience de plaidoiries du 26 avril 2018 Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI, les régions de l'Émilie-Romagne et de la Vénétie, les gouvernements italien et polonais ainsi que la Commission.

IV. Analyse

A. Sur les première et deuxième questions

1. Considérations liminaires

41. Par sa première question, le Consiglio di Stato (Conseil d'État) demande, en substance, si la réglementation pharmaceutique de l'Union s'oppose à une disposition législative nationale, telle que l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi n° 648/96, qui permet le remboursement de médicaments utilisés pour des indications thérapeutiques hors AMM à la seule fin de limiter les dépenses du régime national d'assurance des soins de santé, alors même qu'il existe des médicaments dont l'AMM couvre ces indications. Selon cette juridiction, cette possibilité de remboursement a pour effet d'encourager les utilisations hors AMM indépendamment des exigences thérapeutiques propres à chaque patient.

42. Le premier aspect de cette question porte sur la conformité d'une telle disposition à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83. Celui-ci subordonne la mise sur le marché des médicaments dans les États membres à l'obtention préalable d'une AMM. Lorsqu'un médicament a obtenu une première AMM, tout ajout ou modification relatifs notamment au dosage, à la voie d'administration, à la présentation et aux indications thérapeutiques doivent faire l'objet d'une nouvelle AMM ou être

ajoutés à l'AMM initiale [11].

43. En cas d'incompatibilité d'une disposition telle que l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 avec les exigences tirées de l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83, la juridiction de renvoi cherche à savoir, par le second aspect de sa première question, si l'article 5, paragraphe 1, de cette directive autorise un État membre à déroger à ces exigences dans une situation telle que celle en cause au principal.

44. Cette juridiction considère que la non-conformité de l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 à la directive 2001/83 entraînerait l'illégalité des décisions par lesquelles l'AIFA a, en application de cette disposition, inscrit l'Avastin sur la liste des médicaments remboursables pour le traitement de la DMLA tout en précisant les conditions dans lesquelles ce médicament peut être reconditionné et administré aux patients.

45. À cet égard, il convient de souligner que, conformément à l'article 168, paragraphe 7, TFUE, l'organisation et la gestion des services de santé, de même que l'allocation des ressources qui leur sont affectées, relèvent de la sphère de compétence des États membres. Cette compétence nationale est réaffirmée à l'article 4, paragraphe 3, de la directive 2001/83 et à l'article 1er, second alinéa, du règlement nº 726/2004, aux termes desquels les dispositions de ces instruments n'affectent pas les compétences nationales en matière de fixation des prix des médicaments et en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales.

46. Ainsi qu'il ressort de la jurisprudence, les États membres demeurent également compétents pour réglementer, outre le remboursement des médicaments dans l'intérêt de l'équilibre financier de leurs régimes d'assurance maladie [12], les conditions dans lesquelles les médicaments peuvent être prescrits par les médecins [13]. C'est donc aux seuls États membres qu'il appartient, le cas échéant, d'encadrer l'exercice par les médecins de leur liberté thérapeutique [14].

47. Toutefois, la Cour a itérativement jugé que les États membres doivent exercer ces compétences dans le respect du droit de l'Union [15]. Il en découle, selon moi, que le droit de l'Union ne s'oppose pas à la prise en charge, par les régimes d'assurance des soins de santé des États membres, d'un médicament utilisé hors AMM, à condition toutefois que ce médicament soit, en particulier, mis sur le marché et fabriqué dans le respect de la réglementation pharmaceutique de l'Union. Sauf à priver d'effet utile cette réglementation, un État membre ne saurait valablement cautionner, par le biais de sa politique de remboursement des médicaments, la mise sur le marché ou la fabrication de médicaments ne disposant pas des autorisations requises en vertu de ladite réglementation.

11 Si l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83 ne le mentionne pas expressément, toute modification relative aux indications thérapeutiques doit être considérée comme une « modification » au sens de cette disposition, ainsi qu'en témoignent le point 2, sous a), de l'annexe II du règlement (CE) nº 1234/2008 de la Commission, du 24 novembre 2008, concernant l'examen des modifications des termes d'une [AMM] de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO 2008, L 334, p. 7).

12 Voir, en ce sens, arrêts du 2 avril 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e.a. (C-352/07 à C-356/07, C-365/07 à C-367/07 et C-400/07, EU:C:2009:217, point 19) ; du 22 avril 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, point 36), et du 29 mars 2012, Commission/Pologne (C-185/10, EU:C:2012:181, point 47).

13 Voir, à cet égard, arrêt du 23 janvier 2018, F. Hoffmann-La Roche e.a. (C-179/16, EU:C:2018:25, point 59). Voir, également, arrêt du 11 juin 2015, Laboratoires CTRS/Commission (T-452/14, non publié, EU:T:2015:373, point 79).

14 Au point 56 de l'arrêt du 23 janvier 2018, F. Hoffmann-La Roche e.a. (C-179/16, EU:C:2018:25), la Cour a jugé qu'un médecin peut prescrire un médicament hors AMM dans les cas de figure visés par la faculté de déroger au champ d'application de la directive 2001/83 prévue à son article 5, paragraphe 1. Ce point ne saurait être compris comme limitant la liberté thérapeutique du médecin de prescrire un tel médicament à ces seules hypothèses exceptionnelles. Il signifie, à mon sens, uniquement que, même lorsqu'un médicament est mis sur le marché ou fabriqué sans respecter les exigences tirées de la directive 2001/83, un État membre peut, dans certaines circonstances spécifiques, soustraire ce médicament à l'application de cette directive aux fins de permettre au médecin d'exercer sa liberté thérapeutique dans l'intérêt de ses patients (voir points 90 et suiv. des présentes conclusions).

15 Voir, notamment, arrêts du 2 avril 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e.a. (C-352/07 à C-356/07, C-365/07 à C-367/07 et C-400/07, EU:C:2009:217, point 20), et du 29 mars 2012, Commission/Pologne (C-185/10, EU:C:2012:181, point 47).

48. Aussi l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96, en ce qu'il reconnaît à l'AIFA la faculté de prévoir la prise en charge par le SSN de médicaments utilisés hors AMM même en présence de médicaments de remplacement autorisés, n'est-il pas en tant que tel contraire au droit de l'Union – qu'une telle prise en charge soit ou non perçue comme un encouragement à la prescription de ces médicaments [16]. Le remboursement doit, cependant, être limité aux médicaments qui sont fabriqués et commercialisés en conformité avec la réglementation pharmaceutique de l'Union.

49. Eu égard à ces considérations, il importe, afin d'apporter une réponse utile à la juridiction de renvoi [17], de fournir à celle-ci des éléments lui permettant de déterminer si les décisions dont la légalité fait l'objet du litige au principal, par lesquelles l'AIFA a exercé la faculté instituée à l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96, portent sur de tels médicaments. Je rappelle, à ce sujet, que les décisions de l'AIFA visent les médicaments qui résultent du reconditionnement, effectué par des pharmacies dans le respect des conditions prévues par ces décisions, de flacons d'Avastin en plusieurs seringues contenant uniquement la dose nécessaire à une injection intravitréenne, ces seringues étant délivrées aux structures hospitalières où leur contenu est par la suite administré aux patients.

50. Une telle détermination implique, dans un premier temps, d'examiner si ces médicaments relèvent du champ d'application de la directive 2001/83 (sous 2). Cette problématique fait également l'objet de la deuxième question posée par la juridiction de renvoi. À supposer que cette directive s'applique bien auxdits médicaments, il conviendra, dans un deuxième temps, de préciser le contenu des exigences qu'elle impose en ce qui concerne la mise sur le marché et la fabrication des médicaments dans une situation telle que celle en cause au principal (sous 3). Dans l'éventualité où ces exigences seraient en l'espèce méconnues, il y aurait lieu, dans un troisième temps, d'examiner si l'État membre en cause est néanmoins autorisé à y déroger en vertu de l'article 5, paragraphe 1, de ladite directive (sous 4).

51. L'arrêt Novartis Pharma [18] a déjà largement balisé le raisonnement permettant de répondre à ces questions. Le contexte factuel de l'affaire ayant donné lieu à cet arrêt se distingue cependant de celui du litige au principal en ce que cette affaire concernait le reconditionnement de l'Avastin par une société qui délivrait par la suite les doses individuelles en résultant aux pharmacies en ayant passé commande. En particulier, étant donné que ce reconditionnement n'était pas effectué par une pharmacie, l'applicabilité de l'article 3, point 1, de la directive 2001/83 était exclue d'entrée de jeu, de sorte que la Cour n'a pas abordé cet aspect. En effet, cette disposition vise uniquement les médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, communément appelés « formules magistrales ». La situation en cause en l'espèce concerne, en revanche, le reconditionnement de l'Avastin par des pharmacies en vue de sa fourniture aux hôpitaux.

16 La région de l'Émilie-Romagne, la région de la Vénétie, SOI-AMOI ainsi que les gouvernements italien et polonais contestent le postulat, qui ressort de la formulation de la première question préjudicielle, selon lequel l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 inciterait les médecins à prescrire des médicaments hors AMM. Selon ces derniers, cette disposition se borne à rendre effective la liberté thérapeutique des médecins. À cet égard, j'observe qu'en tout état de cause, la Cour a considéré dans l'arrêt du 22 avril 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, points 32 à 37), que, dans le respect de la réglementation pharmaceutique de l'Union, il est loisible aux autorités nationales en charge de la santé publique de régler la consommation de médicaments dans l'intérêt de l'équilibre financier de leurs régimes d'assurance de soins de santé, le cas échéant au moyen d'un système d'incitations financières à la prescription, pour autant que ce système s'appuie sur des critères objectifs et n'opère aucune discrimination entre les médicaments nationaux et ceux provenant d'autres États membres.

17 Dans le cadre de la procédure prévue à l'article 267 TFUE, il appartient à la Cour de donner à la juridiction nationale une réponse utile qui lui permette de trancher le litige dont elle est saisie, en reformulant au besoin les questions qui lui sont déférées [voir, notamment, arrêt du 22 février 2018, SAKSA (C-185/17, EU:C:2018:108, point 28 et jurisprudence citée)].

18 Arrêt du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

2. Sur l'inclusion de l'Avastin tel que préparé en vue du traitement de la DMLA dans le champ d'application de la directive 2001/83

52. Aux termes de sa deuxième question, la juridiction de renvoi cherche à savoir si un médicament tel que celui qui résulte des opérations de division et de reconditionnement, effectuées en vertu des décisions de l'AIFA, de l'Avastin, en vue de son utilisation en ophtalmologie, est exclu du champ d'application de la directive 2001/83 en vertu de son article 3, point 1.

53. Cette juridiction demande, en particulier, si la notion de « formule magistrale » au sens de cette disposition englobe un tel médicament lorsque les opérations en cause, bien qu'intervenant dans des pharmacies sur la base de prescriptions médicales individuelles, sont pratiquées en série selon un dosage identique pour chaque patient. Elle interroge également la Cour sur l'incidence, dans ce contexte, du fait que le médicament est administré dans une structure distincte de celle où se sont déroulées ces opérations.

54. Par ailleurs, bien que la deuxième question préjudicielle n'évoque pas spécifiquement cette problématique, la région de la Vénétie, SOI-AMOI et le gouvernement hellénique soutiennent que la division et le reconditionnement de l'Avastin en vue du traitement de la DMLA ne présentent pas de caractère industriel. En conséquence, le produit qui en résulte, tout en relevant en tout état de cause de l'exclusion au champ d'application de la directive 2001/83 prévue à son article 3, point 1, échapperait à ce champ d'application tel que positivement défini à son article 2, paragraphe 1 [19].

55. Je souligne d'emblée que, si une réponse affirmative était apportée à la deuxième question déférée par la juridiction de renvoi, ce produit serait alors soustrait non seulement aux exigences en matière de mise sur le marché et de fabrication, mais également à l'ensemble des autres exigences tirées de ladite directive – y compris à celles relatives à la pharmacovigilance. Les dispositions du titre II de la directive 2001/83, parmi lesquelles figurent ses articles 2 et 3, délimitent, en effet, le champ d'application de cette directive dans sa globalité.

56. À mes yeux, la réponse à apporter à cette question dépend au premier chef de la question de savoir si le produit obtenu à l'issue du prélèvement de l'Avastin de son flacon d'origine et de son transvasement dans plusieurs seringues à usage unique en vue de son utilisation en ophtalmologie doit ou non être considéré, aux fins de l'application de cette directive, comme un médicament distinct du médicament Avastin, développé par le groupe Roche et couvert par une AMM pour des indications thérapeutiques en oncologie [20].

57. Je rappelle, à ce propos, que la préparation de l'Avastin en vue du traitement de la DMLA implique des modifications concernant le dosage, le conditionnement et la voie d'administration de ce médicament. Ni la décision de renvoi ni le dossier soumis à la Cour n'indiquent, en revanche, que cette préparation affecterait la substance médicamenteuse elle-même. Au contraire, les décisions de l'AIFA se limitent à permettre le reconditionnement de l'Avastin en doses uniques, et ce dans des conditions visant à en garantir la stérilité [21].

19 La Cour a précisé dans l'arrêt du 16 juillet 2015, Abcur (C-544/13 et C-545/13, EU:C:2015:481, point 39), et réitéré dans l'arrêt du 26 octobre 2016, Hecht-Pharma (C-276/15, EU:C:2016:801, point 29), qu'un médicament doit, pour relever du champ d'application de cette directive, d'une part, satisfaire aux conditions fixées à son article 2, paragraphe 1, et, d'autre part, ne pas être couvert par l'une des dérogations prévues à son article 3.

20 Il est constant que le médicament Avastin constitue un médicament biotechnologique visé au point 1 de l'annexe du règlement nº 726/2004. Ce médicament a été mis sur le marché après qu'une AMM a été obtenue conformément à l'article 3, paragraphe 1, de ce règlement. Il n'est pas davantage contesté que l'Avastin relève du champ d'application de la directive 2001/83 en tant que médicament préparé industriellement, destiné à être mis sur le marché des États membres et non couvert par l'une des exclusions prévues à l'article 3 de cette directive.

21 Voir point 27 des présentes conclusions.

58. Dans ces conditions, il ressort déjà des enseignements tirés de l'arrêt Novartis Pharma [22] que le médicament ainsi reconditionné ne saurait être considéré comme un produit distinct du médicament Avastin aux fins de l'application de la directive 2001/83 [23].

59. La Cour a, dans cet arrêt, examiné si les activités d'une société qui consistaient à fractionner et à reconditionner des flacons d'Avastin en seringues contenant uniquement la dose arrêtée par l'ordonnance d'un médecin en vue d'une injection intravitréenne et à délivrer ces seringues aux pharmacies en ayant passé commande nécessitaient l'obtention par cette société d'une AMM. Selon la Cour, pour autant que ces opérations ne modifient pas le produit médicamenteux et soient effectuées uniquement sur la base de prescriptions médicales individuelles, ces activités ne seraient pas assimilables à une nouvelle mise sur le marché d'un médicament visé au point 1 de l'annexe du règlement nº 726/2004, si bien qu'une AMM ne serait pas requise. La Cour a confié à la juridiction nationale le soin de vérifier la réunion de ces conditions [24], étant entendu que cette juridiction s'était fondée, dans sa décision de renvoi, sur le postulat selon lequel le fractionnement et le reconditionnement de l'Avastin ne modifiaient pas sa composition [25].

60. Cette approche était, me semble-t-il, sous-tendue par l'idée selon laquelle, pourvu que la substance médicamenteuse elle-même n'en soit pas altérée, les changements apportés au dosage, au conditionnement et à la voie d'administration de l'Avastin en vue de son utilisation hors AMM n'aboutissent pas à la création d'un médicament distinct aux fins de l'application de la réglementation pharmaceutique de l'Union [26].

61. Selon moi, lorsque le reconditionnement d'un médicament relevant du champ d'application de la directive 2001/83 en plusieurs doses individuelles n'entraîne pas de modification de la substance médicamenteuse, le médicament ainsi reconditionné demeure couvert par cette directive. En conséquence, ce médicament continue, notamment, d'être soumis au système de pharmacovigilance établi par ladite directive [27].

62. En effet, comme en témoigne le libellé des articles 2 et 3 de la directive 2001/83, l'applicabilité de celle-ci est déterminée en fonction non pas de chaque opération dont fait l'objet un médicament, mais bien de chaque médicament considéré en tant que tel. Ainsi que l'a fait valoir en substance l'Irlande, dès lors qu'un médicament relève du champ d'application de ladite directive, toutes les opérations qu'il subit – parmi lesquelles sa fabrication initiale, sa mise sur le marché, ainsi que, le cas échéant, les opérations de division et de reconditionnement ultérieures – sont régies par cette directive.

22 Arrêt du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, points 40 à 42).

23 Les décisions de l'AIFA semblent également refléter ce point de vue en ce qu'elles ont inscrit le médicament « bevacizumab – Avastin » sur la liste 648.

24 Cette juridiction, à savoir le Landgericht Hamburg (tribunal régional de Hambourg, Allemagne), a jugé que les opérations en cause modifiaient le produit dès lors qu'elles n'étaient pas conformes aux termes de l'AMM de l'Avastin [arrêt du 14 janvier 2014 (416 HKO 78/11), point 117]. Ce jugement a été infirmé sur ce point en appel par l'Oberlandesgericht Hamburg (tribunal régional supérieur de Hambourg, Allemagne) [arrêt du 18 décembre 2015 (3 U 43/14), point 210]. La juridiction d'appel a considéré que la condition relative à l'absence de modification du produit médicamenteux, énoncée dans l'arrêt du 11 avril 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, points 40 à 42), requiert uniquement que la composition du médicament demeure inchangée.

25 Arrêt du 11 avril 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, points 28 et 41).

26 Sur cette même ligne, dans l'arrêt du 23 janvier 2018, F. Hoffmann-La Roche e.a. (C-179/16, EU:C:2018:25, points 55 et 58), la Cour a appréhendé la situation en cause comme concernant le reconditionnement de l'Avastin en vue de permettre son injection intravitréenne. Elle n'a pas qualifié le produit résultant de ce reconditionnement de nouveau médicament, distinct de celui déjà doté d'une AMM.

27 En vertu de l'article 16, paragraphe 2, et de l'article 24, paragraphe 1, du règlement nº 726/2004, ainsi que de l'article 23, paragraphe 2, second alinéa, et de l'article 101, paragraphe 1, de la directive 2001/83, les obligations de pharmacovigilance pesant sur les titulaires d'AMM, l'EMA et les autorités sanitaires nationales visent également les utilisations hors AMM des médicaments relevant du champ d'application de ces instruments.

63. Dans cette optique, le considérant 35 de la directive 2001/83 énonce que celle-ci vise à assurer le contrôle de l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments depuis leur fabrication jusqu'à leur délivrance au public (étant entendu que les obligations de pharmacovigilance s'appliquent après cette délivrance au public). Cet objectif serait battu en brèche si l'intervention d'une pharmacie visant à adapter le dosage et le conditionnement d'un médicament en vue d'en permettre l'administration aux patients – dans le cadre tant d'une utilisation hors AMM que d'un traitement couvert par l'AMM de ce médicament [28] – avait pour effet de rompre cette chaîne de contrôle.

64. Il en irait ainsi quand bien même les opérations de division et de reconditionnement du médicament en cause, considérées isolément, ne présenteraient pas de caractère industriel et seraient effectuées par des pharmacies sur la base d'ordonnances individuelles.

65. Cette circonstance est, en revanche, de nature à affecter le contenu des exigences auxquelles la directive 2001/83 subordonne ces opérations et la délivrance du médicament ainsi reconditionné aux hôpitaux. Elle sera donc pertinente aux fins de déterminer si les pharmacies doivent disposer, d'une part, d'une autorisation de fabrication en vertu de l'article 40, paragraphe 1, de cette directive pour reconditionner un flacon d'Avastin en plusieurs seringues à usage unique et, d'autre part, d'une AMM au titre de l'article 6, paragraphe 1, de ladite directive en vue de fournir ces seringues aux hôpitaux [29].

66. À cet égard, je précise d'ores et déjà que l'article 40, paragraphe 2, second alinéa, de la directive 2001/83 prévoit qu'une autorisation de fabrication n'est pas exigée pour les préparations, divisions et changements de conditionnement ou de présentation d'un médicament lorsque ces opérations sont exécutées uniquement en vue de la délivrance au détail, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres. Cette dérogation spécifique serait privée d'effet utile si le fait qu'une pharmacie divise et reconditionne un médicament sur présentation d'ordonnances individuelles avait pour conséquence de faire sortir ce médicament du champ d'application de cette directive – et, partant, de soustraire d'emblée ces opérations à la règle selon laquelle une autorisation de fabrication est en principe exigée.

67. Afin d'être exhaustif, j'ajoute qu'en revanche, dans l'hypothèse où des pharmacies effectueraient sur un médicament existant et doté d'une AMM des opérations qui en modifieraient la substance médicamenteuse [30], le produit ainsi obtenu devrait être considéré comme un nouveau médicament aux fins de l'application de la réglementation pharmaceutique de l'Union. Il y aurait alors lieu de vérifier si ce produit relève ou non du champ d'application de la directive 2001/83 et, en particulier, s'il en est exclu en vertu de son article 3, point 1.

68. Dans l'arrêt Abcur [31], la Cour a jugé que l'application de cette disposition requiert uniquement la réunion des conditions qui y sont expressément prévues. Elle a également précisé que la condition selon laquelle la pharmacie doit avoir préparé le médicament en cause « sur la base d'une prescription médicale destinée à un malade déterminé » implique que cette prescription soit rédigée antérieurement à cette préparation. Ladite préparation doit donc être réalisée spécifiquement pour un malade préalablement identifié.

28 À cet égard, la région de l'Émilie-Romagne a fait remarquer, lors de l'audience, qu'une grande partie des médicaments dont l'administration est réservée aux hôpitaux, y compris l'Avastin lorsqu'il est utilisé en oncologie, doivent être préparés en pharmacie aux fins d'en adapter le dosage à chaque patient.

29 Voir points 70 et suiv. des présentes conclusions.

30 Cette hypothèse inclut le cas de figure dans lequel une pharmacie déconditionnerait un médicament relevant du champ d'application de la directive 2001/83 en vue d'en extraire les principes actifs et de créer à partir de ceux-ci un médicament distinct du point de vue de sa composition.

31 Arrêt du 16 juillet 2015 (C-544/13 et C-545/13, EU:C:2015:481, points 55 et 71).

69. La Cour n'a, par ailleurs, pas exigé que les ordonnances médicales soient personnalisées pour chaque patient en fonction de besoins thérapeutiques distincts. Ainsi, la circonstance selon laquelle un dosage identique serait prescrit pour tous les patients, conformément à un protocole médical standardisé, ne ferait pas obstacle à l'application de l'article 3, point 1, de la directive 2001/83 [32]. Il n'importe pas davantage que le médicament en cause soit ou non administré dans une structure distincte de la pharmacie ayant préparé ce médicament, une telle condition n'étant pas énoncée à cette disposition.

3. Sur les exigences en matière de mise sur le marché et de fabrication

a) Sur la nécessité d'une AMM

70. Il ressort de la décision de renvoi que les pharmacies qui reconditionnent des flacons d'Avastin en seringues individuelles et délivrent celles-ci aux hôpitaux ne disposent pas d'une AMM à cet effet. Le traitement de la DMLA, de même que le dosage, la voie d'administration et la présentation requis pour cette indication thérapeutique, ne sont donc couverts ni par l'AMM de l'Avastin détenue par une société du groupe Roche, ni par de nouvelles AMM qu'auraient obtenues ces pharmacies.

71. Comme je l'ai exposé précédemment, la Cour a déjà jugé, dans l'arrêt Novartis Pharma [33], qu'une société pouvait fractionner et reconditionner des flacons d'Avastin et fournir aux pharmacies les seringues à usage unique en résultant sans obtenir au préalable une AMM, pour autant que le fractionnement et le reconditionnement, premièrement, ne conduisent pas à une modification du produit médicamenteux et, deuxièmement, soient effectués sur la base d'ordonnances individuelles.

72. La première des conditions énoncées dans cet arrêt, déjà examinée ci-avant, semble être remplie en l'espèce [34]. La seconde est, quant à elle, satisfaite pour autant que le médicament en cause soit préparé uniquement sur présentation de prescriptions médicales individuelles, sans qu'il soit de surcroît exigé que chacune de ces prescriptions prévoie un dosage personnalisé. En effet, la Cour n'a pas considéré que la circonstance selon laquelle la société en cause dans l'affaire ayant donné lieu audit arrêt produisait en série des doses standardisées d'Avastin en vue d'un usage oculaire empêchait la réunion de cette condition.

73. L'approche suivie par la Cour reposait plutôt sur la considération selon laquelle la division et le reconditionnement du médicament sur la base d'ordonnances médicales interviennent en aval de sa mise sur le marché et correspondent aux actes qui, sans l'intervention de la société en cause, « pourraient être ou auraient pu être autrement effectuées, sous leur responsabilité, par les médecins prescripteurs, voire par les pharmacies elles-mêmes dans leurs officines ou encore dans les établissements hospitaliers» [35]. Autrement dit, ces opérations procèdent d'une logique non pas de mise sur le marché à l'attention d'un ensemble de personnes indéterminées, mais bien de délivrance à des patients individuels préalablement identifiés par le médecin traitant. En l'occurrence, le fractionnement et le reconditionnement de l'Avastin doivent, précisément, en vertu des décisions de l'AIFA, être effectués par des pharmacies hospitalières [36].

32 Tel qu'il ressort du point 42 de l'arrêt du 16 juillet 2015, Abcur (C-544/13 et C-545/13, EU:C:2015:481), il était soutenu devant la juridiction nationale que l'un des médicaments en cause était produit de façon standardisée. La Cour n'a pas considéré que cette circonstance empêcherait, en tant que telle, que l'article 3, point 1, de la directive 2001/83 ne s'applique.

33 Arrêt du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, points 41 à 43).

34 Voir points 57 à 60 des présentes conclusions.

35 Arrêt du 11 avril 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, point 43).

36 Ces opérations peuvent désormais également, en vertu de la décision n° 799/2017, avoir lieu dans des pharmacies d'officine qui répondent aux exigences requises (voir note en bas de page 9 des présentes conclusions).

74. Par conséquent, l'activité des pharmacies habilitées à cet effet par les décisions de l'AIFA consistant à diviser et à reconditionner des flacons d'Avastin sur la base de prescriptions médicales individuelles, sans que la substance médicamenteuse en soit altérée, et à délivrer ensuite les doses individuelles résultant de ces opérations aux hôpitaux qui l'administreront aux patients, ne nécessite pas l'obtention d'une AMM.

75. Cela étant, ainsi que la Cour l'a souligné dans l'arrêt Novartis Pharma [37], l'Avastin tel que préparé en vue du traitement de la DMLA demeure régi par les dispositions de la directive 2001/83, en particulier en ce qui concerne sa fabrication. Dans cette optique, il importe d'examiner si la division et le reconditionnement de l'Avastin requièrent une autorisation de fabrication au titre de l'article 40, paragraphe 1, de cette directive. Bien que la juridiction de renvoi n'ait pas mentionné cette disposition dans l'énoncé de ses questions, un tel examen apparaît nécessaire aux fins de lui apporter une réponse utile. Roche Italia, les régions de l'Émilie-Romagne et de la Vénétie, SOI-AMOI, le gouvernement polonais ainsi que la Commission ont, d'ailleurs, soumis à la Cour des observations écrites à ce sujet.

b) Sur la nécessité d'une autorisation de fabrication

76. L'article 40, paragraphe 1, de la directive 2001/83 oblige les États membres à subordonner la fabrication des médicaments relevant du champ d'application de cette directive à la délivrance d'une autorisation en vertu de leurs droits nationaux. Conformément à l'article 40, paragraphe 2, premier alinéa, de ladite directive, une telle autorisation est requise tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation d'un médicament (lesquelles peuvent intervenir, comme en l'espèce, postérieurement à la mise sur le marché de ce médicament).

77. Les articles 41 à 53 de la directive 2001/83 précisent les conditions que doivent réunir ces régimes nationaux d'autorisation. En particulier, le fabricant concerné doit introduire une demande à l'appui de laquelle il fournit divers renseignements [38]. L'autorité compétente de l'État membre en cause ne délivre alors l'autorisation de fabrication qu'après s'être assurée de l'exactitude de ces renseignements [39]. L'autorisation de fabrication suppose donc, davantage que le simple respect des exigences posées par la réglementation nationale en matière de fabrication des médicaments, l'octroi d'un acte individuel spécifique habilitant son titulaire à fabriquer des médicaments.

78. En l'occurrence, les décisions de l'AIFA prévoient que seules les « pharmacies hospitalières répondant aux exigences requises, dans le respect des règles garantissant une bonne préparation » peuvent procéder à la division et au reconditionnement de l'Avastin en vue d'un usage oculaire [40]. Ni ces décisions ni d'autres éléments versés au dossier soumis à la Cour n'indiquent, en revanche, que ces pharmacies devraient disposer d'une autorisation de fabrication. Lors de l'audience, le gouvernement italien a déclaré que, selon les indications dont il dispose, ces opérations ne sont pas couvertes par des autorisations de fabrication au sens de l'article 40, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

79. À supposer que la juridiction de renvoi confirme que les pharmacies habilitées à procéder à la division et au reconditionnement de l'Avastin en vertu des décisions de l'AIFA ne détiennent pas de telles autorisations, ces opérations pourraient néanmoins relever de la dérogation prévue à l'article 40, paragraphe 2, second alinéa, de cette directive [41].

37 Arrêt du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, point 44).

38 Voir article 41, second alinéa, de la directive 2001/83.

39 Voir article 42, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

40 Voir points 27 et 30 des présentes conclusions. Depuis l'entrée en vigueur de la décision n° 799/2017, des pharmacies d'officine peuvent également pratiquer ces opérations.

41 Voir arrêts du 11 avril 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, point 52), et du 23 janvier 2018, F. Hoffmann-La Roche e.a. (C-179/16, EU:C:2018:25, point 58).

80. Le bénéfice de cette dérogation suppose, en premier lieu, que les opérations en cause soient exécutées « par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres ». Cette condition devrait être considérée comme remplie dans la mesure où ces opérations sont effectuées dans le respect du cadre fixé par les décisions de l'AIFA.

81. Encore faudrait-il vérifier, en second lieu, si la division et le reconditionnement de l'Avastin sont effectués « uniquement pour la délivrance au détail ».

82. La notion de « délivrance au détail » n'est pas définie dans la directive 2001/83. Elle désigne, selon son sens courant, la fourniture au public de produits à l'unité ou en modestes quantités. Dans l'arrêt Caronna [42], la Cour a appréhendé cette notion par opposition à celle de « distribution en gros ». Cette dernière notion est définie à l'article 1er, point 17, de la directive 2001/83 qui la distingue, précisément, de la délivrance de médicaments au public [43].

83. Ainsi qu'il ressort de l'arrêt Novartis Pharma [44], le respect de cette condition n'exige pas que les médicaments ayant subi des opérations de division et de reconditionnement soient livrés directement aux patients auxquels ils sont destinés [45]. En effet, dans l'affaire ayant donné lieu à cet arrêt, les seringues individuelles obtenues à partir d'un flacon d'Avastin étaient fournies aux pharmacies qui en avaient passé commande. La Cour n'a pas considéré que cette circonstance empêchait qu'il soit satisfait à ladite condition, celle-ci impliquant uniquement que les opérations en cause relèvent effectivement d'une logique de délivrance au détail par les pharmacies. Elle a, à ce propos, attaché une importance particulière à la question de savoir si ces opérations n'étaient effectuées que sur la base de prescriptions médicales individuelles [46].

84. En l'espèce, il ressort de la décision de renvoi que l'Avastin est divisé et reconditionné sur présentation de telles prescriptions. Les doses individuelles ainsi préparées sont fournies aux hôpitaux où elles sont par la suite administrées aux patients concernés. L'Avastin relève, au demeurant, de la classe des médicaments qui ne peuvent être administrés que dans un cadre hospitalier, de sorte qu'il ne pourrait pas être délivré directement aux patients. Dans ces conditions, la division et le reconditionnement de l'Avastin ne nécessitent, à mon avis, pas d'autorisation de fabrication.

85. Roche Italia a, cependant, signalé à la Cour que des pharmacies d'officine reconditionneraient de l'Avastin à grande échelle, sans recevoir au préalable des ordonnances nominatives comme l'exige le droit italien et le droit de l'Union. Qui plus est, ces pharmacies fourniraient le médicament ainsi reconditionné à des ophtalmologues en vue de son administration dans leurs cabinets privés, alors que la réglementation nationale requiert que celle-ci n'ait lieu qu'en milieu hospitalier.

42 Arrêt du 28 juin 2012 (C-7/11, EU:C:2012:396, points 35 et 36).

43 L'article 1er, point 17, de la directive 2001/83 définit la « distribution en gros des médicaments » comme « toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, *à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public* ; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public » (souligné par mes soins).

44 Arrêts du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, point 53).

45 Par ailleurs, lorsque le législateur a entendu subordonner l'application d'une disposition de la directive 2001/83 à la condition que le médicament en cause soit délivré directement aux patients, comme il l'a fait s'agissant de l'exclusion des formules officinales prévue à l'article 3, point 2, de cette directive, il a expressément énoncé cette condition [voir, à cet égard, arrêt du 16 juillet 2015, Abcur (C-544/13 et C-545/13, EU:C:2015:481, points 69 et 70)].

46 Il n'en découle cependant pas que le bénéfice de la dérogation prévue à l'article 40, paragraphe 2, second alinéa, de la directive 2001/83 serait toujours réservé aux opérations effectuées sur la base de prescriptions médicales. Cette disposition peut, en effet, également s'appliquer à des opérations concernant des médicaments délivrés sans prescription.

86. À mes yeux, même à le supposer avéré, le fait que certaines pharmacies prépareraient et délivreraient ce médicament en méconnaissance des exigences tirées du droit italien et du droit de l'Union n'est pas pertinent en vue de répondre aux questions déférées par la juridiction de renvoi. De telles pratiques sortiraient, en effet, du cadre qu'établissent les décisions de l'AIFA et l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 qui en constitue la base juridique. Elles ne sauraient, partant, en affecter la validité. Comme l'ont souligné SOI-AMOI, le gouvernement italien et la Commission lors de l'audience, il appartient aux autorités italiennes de sanctionner ces éventuelles pratiques illégales [47].

87. Compte tenu des considérations qui précèdent, les opérations de division et de reconditionnement de l'Avastin, dans la mesure où elles sont effectuées sur la base d'ordonnances individuelles par des pharmacies habilitées à cet effet en vertu des décisions de l'AIFA, n'exigent pas d'autorisation de fabrication au titre de l'article 40, paragraphe 1, de la directive 2001/83. La délivrance aux centres hospitaliers des produits ainsi obtenus en vue de leur administration aux patients ne doit, quant à elle, pas faire l'objet d'une AMM en vertu de l'article 6, paragraphe 1, de cette directive, lu en combinaison avec l'article 3, paragraphe 1, du règlement nº 726/2004.

88. Dans la mesure où des activités telles que celles visées par les décisions de l'AIFA respectent les exigences tirées des dispositions de la directive 2001/83 relatives à la mise sur le marché et à la fabrication des médicaments, la légalité de ces décisions ne dépend pas de la question – qui fait l'objet du second aspect de la première question préjudicielle – de savoir si la République italienne est habilitée à déroger aux dispositions de cette directive en vertu de son article 5, paragraphe 1.

89. J'aborde cependant cette question par souci d'exhaustivité, dans la mesure où la réponse à celle-ci s'avérerait nécessaire à la résolution du litige au principal si la Cour devait juger que de telles activités méconnaissent ces exigences.

4. Sur l'applicabilité de l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83

90. Le second aspect de la première question préjudicielle a trait à l'applicabilité, dans une situation telle que celle en cause au principal, de la faculté, conférée aux États membres par l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83, d'exempter, en vertu de leurs législations nationales, certains médicaments de l'application des dispositions de cette directive [48].

91. L'exercice de cette faculté suppose le respect de deux conditions. Premièrement, l'État membre en cause doit viser à satisfaire des « besoins spéciaux » ; deuxièmement, les médicaments doivent être fournis pour « répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe ».

92. Dans l'arrêt Commission/Pologne [49], la Cour a examiné dans quelle mesure l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 permettait qu'un médicament soit commercialisé dans un État membre sans être couvert par une AMM au titre de l'article 6, paragraphe 1, de cette directive.

47 Lors de l'audience, Roche Italia a, d'ailleurs, fait état d'un jugement du 7 mars 2018 par lequel le Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (tribunal administratif de la région de la Lombardie, Italie) a confirmé la légalité de sanctions administratives imposées à une pharmacie d'officine pour préparation illégale de l'Avastin pour un usage oculaire.

48 Ainsi que l'a souligné l'avocat général Jääskinen dans ses conclusions dans l'affaire Commission/Pologne (C-185/10, EU:C:2011:622, point 27), l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 accorde aux États membres une certaine flexibilité leur permettant « de tenir compte efficacement de circonstances individuelles ou de l'urgence de certaines situations exigeant des mesures immédiates ».

49 Arrêt du 29 mars 2012 (C-185/10, EU:C:2012:181).

93. Après avoir précisé que l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 doit être interprété strictement au vu de son caractère dérogatoire, elle a jugé, premièrement, que la notion de « besoins spéciaux » visée à cette disposition se réfère uniquement à des situations individuelles justifiées par des considérations médicales et présuppose que le médicament est nécessaire pour répondre aux besoins des patients. Deuxièmement, l'exigence que le médicament en cause soit fourni pour répondre à une « commande loyale et non sollicitée » signifie que ce médicament doit avoir été prescrit par le médecin à l'issue d'un examen effectif de ses patients et en se fondant sur des considérations purement thérapeutiques [50].

94. La Cour en a conclu que la faculté que prévoit cette disposition ne peut concerner que des situations dans lesquelles le médecin estime que l'état de santé de ses patients particuliers requiert l'administration d'un médicament dont il n'existe pas d'équivalent autorisé – c'est-à-dire de médicament ayant les mêmes substances actives, le même dosage et la même forme – sur le marché national ou qui se trouve indisponible sur ce marché [51].

95. En outre, la Cour a précisé que des considérations financières ne sauraient, à elles seules, conduire à reconnaître l'existence de tels besoins spéciaux. Elle a expressément rejeté la possibilité pour un État membre d'invoquer l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83, dont l'application doit demeurer exceptionnelle, dans le seul but de promouvoir l'équilibre financier de son système de sécurité sociale ou de permettre à des patients aux moyens financiers limités d'accéder aux soins nécessaires [52].

96. Dans l'arrêt Novartis Pharma [53], la Cour a mis en œuvre ces principes aux fins de préciser à quelles conditions l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 permettrait de dispenser les opérations de fractionnement et de reconditionnement de l'Avastin en vue de son utilisation en ophtalmologie de l'exigence d'obtention d'une autorisation de fabrication au titre de l'article 40, paragraphe 1, de cette directive.

97. Elle en a déduit que, les principes actifs de l'Avastin et du Lucentis étant différents, « un médecin peut, face à une pathologie donnée et en se fondant uniquement sur des considérations thérapeutiques propres à ses patients, y compris au regard des modalités d'administration du médicament, estimer qu'un traitement hors AMM, selon la forme galénique et la posologie qu'il estime appropriées et au moyen de l'Avastin disposant d'une AMM communautaire, est préférable à un traitement au moyen du Lucentis» [54].

98. À la lumière de cette jurisprudence, un État membre ne pourrait invoquer la dérogation prévue à l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 pour soustraire l'Avastin tel que préparé en vue du traitement de la DMLA aux exigences de cette directive – qu'elles concernent la mise sur le marché ou la fabrication des médicaments – que dans l'hypothèse où un patient ne pourrait pas être soigné à l'aide d'un médicament autorisé pour cette indication thérapeutique [55]. Tel serait le cas dans l'éventualité où les médicaments dont l'AMM couvre le traitement de la DMLA, tels que le Lucentis, seraient soit inefficaces ou contre-indiqués pour un patient déterminé, soit indisponibles sur le marché d'un État membre.

50 Arrêt du 29 mars 2012, Commission/Pologne (C-185/10, EU:C:2012:181, points 31, 34 et 35).

51 Arrêt du 29 mars 2012, Commission/Pologne (C-185/10, EU:C:2012:181, points 36 et 37). Voir, également, arrêts du 16 juillet 2015, Abcur (C-544/13 et C-545/13, EU:C:2015:481, points 56 et 57), et du 23 janvier 2018, F. Hoffmann-La Roche e.a. (C-179/16, EU:C:2018:25, point 57).

52 Arrêt du 29 mars 2012, Commission/Pologne (C-185/10, EU:C:2012:181, points 38 ainsi que 46 à 48).

53 Arrêt du 11 avril 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, point 46).

54 Arrêt du 11 avril 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, point 48).

55 Le Conseil d'État (France) a adopté cette approche dans son arrêt n° 392459 du 24 février 2017 (FR:CECHR:2017:392459.20170224, points 12 à 17), auquel Roche Italia a fait référence dans ses observations.

99. En revanche, contrairement à ce qu'ont fait valoir en substance la région de l'Émilie-Romagne et le gouvernement italien, cette hypothèse n'inclut pas la situation dans laquelle le médecin choisit le médicament utilisé hors AMM pour des raisons relatives uniquement à la limitation des coûts grevant le régime d'assurance des soins de santé. Quand bien même ce médicament serait tout aussi efficace et sûr que les médicaments dont l'AMM couvre le traitement de la DMLA, un tel cas de figure ne justifie pas le recours à la dérogation prévue à l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

100. Le fait que, conformément à l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96, l'AIFA ait inscrit l'Avastin sur la liste 648 pour le traitement de la DMLA en s'assurant au préalable de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité de ce médicament ne suffirait donc pas à réunir les conditions énoncées à l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

101. C'est à la juridiction nationale qu'il incomberait, le cas échéant, d'examiner si, en vertu du droit interne, l'Avastin ne peut être utilisé hors AMM que dans les situations dans lesquelles, pour des raisons purement thérapeutiques, le médecin estime qu'un patient déterminé ne peut pas être traité au moyen d'un médicament autorisé pour le traitement de la DMLA et disponible sur le marché national [56].

B. Sur la troisième question

102. Par sa troisième question, la juridiction de renvoi cherche à savoir si la compétence que l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 confère à l'AIFA pour « active[r] les instruments de suivi appropriés pour veiller à la sécurité des patients et assurer en temps utile les adaptations nécessaires » lorsqu'un médicament utilisé hors AMM est inscrit sur la liste 648, empiète sur la compétence exclusive de l'EMA pour évaluer l'efficacité, la sûreté et la qualité des médicaments en vue de la délivrance d'une AMM pour les médicaments soumis à la procédure d'autorisation centralisée au titre de l'article 3 du règlement nº 726/2004. Elle demande également si cette compétence de l'AIFA est inconciliable avec les compétences de l'EMA en matière de pharmacovigilance, telles qu'énoncées notamment aux articles 25 et 26 de ce règlement.

103. Il ne fait guère de doutes, à mes yeux, que ces questions appellent une réponse négative.

104. En effet, la compétence exclusive que le règlement nº 726/2004 reconnaît à l'EMA concerne uniquement les évaluations effectuées aux fins de la délivrance par la Commission de l'AMM d'un médicament [57]. Or, la compétence de suivi dont est investie l'AIFA n'a nullement trait à ces évaluations.

56 Ainsi qu'il ressort de la décision de renvoi, les décisions de l'AIFA ne semblent pas limiter le remboursement de l'Avastin à ces cas de figure [voir, en particulier, article 2, paragraphe 1, sous c), de la décision nº 622/2014] et l'adoption de l'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 répondait vraisemblablement à des impératifs financiers (voir points 26 et 27 des présentes conclusions). Cela étant, Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI et le gouvernement italien ont observé que, selon la législation italienne, les médecins ne peuvent prescrire un médicament hors AMM que lorsque le patient ne peut pas être traité au moyen d'un médicament utilisé de façon conforme à son AMM. Ces derniers invoquent, notamment, l'article 3 du decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998 (décret-loi nº 23, du 17 février 1998, converti avec modifications en loi nº 94, du 8 avril 1998, dite « loi Di Bella »). La juridiction de renvoi a, quant à elle, indiqué que les médecins peuvent prescrire un médicament hors AMM lorsqu'ils le jugent utile pour la santé de leurs patients, sans préciser si cette situation suppose l'absence de thérapie alternative autorisée et adaptée au traitement du patient concerné (voir point 24 des présentes conclusions). Dans l'hypothèse où cette juridiction confirmerait que la législation relative à la prescription hors AMM impose une telle condition, il lui appartiendrait d'apprécier s'il résulte d'une lecture combinée de cette législation et des décisions de l'AIFA qu'en vertu du droit italien, l'Avastin ne peut être utilisé, et a fortiori remboursé, que pour répondre aux besoins thérapeutiques de patients déterminés.

57 Voir, en particulier, articles 5 à 9 du règlement nº 726/2004.

105. Cette compétence de l'AIFA n'entrave pas davantage l'exercice par l'EMA, en aval de la délivrance de l'AMM, de ses compétences en matière de pharmacovigilance. Ainsi qu'il ressort notamment des articles 25 et 26 de ce règlement, le système de pharmacovigilance est opéré par l'EMA en coordination avec les autorités nationales. L'article 1er, paragraphe 4 bis, de la loi nº 648/96 n'interfère nullement avec les attributions de l'EMA en ce qu'il confère à l'AIFA une compétence de suivi, complémentaire à celle qu'exerce l'EMA, quant à l'utilisation hors AMM de médicaments.

C. Sur la quatrième question

106. Par sa quatrième question, la juridiction de renvoi interroge, en substance, la Cour quant à la compatibilité des décisions de l'AIFA avec l'article 1er, paragraphe 3, de la directive 89/105, en vertu duquel aucun élément de cette directive n'autorise la mise sur le marché d'un médicament n'ayant pas obtenu l'AMM prévue à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

107. Il n'y a pas lieu de répondre à cette question dans la mesure où les développements qui précèdent permettent de conclure que les pharmacies habilitées à cet effet par les décisions de l'AIFA peuvent délivrer aux hôpitaux de l'Avastin tel que divisé et reconditionné sur la base d'ordonnances individuelles sans disposer d'une AMM.

108. En tout état de cause, l'article 1er, paragraphe 3, de la directive 89/105 vise, me semble-t-il, uniquement à préciser que cette directive s'applique sans préjudice de la réglementation de l'Union relative à la mise sur le marché des médicaments. Cette disposition ne saurait être interprétée comme s'opposant, en tant que telle, à une réglementation nationale prévoyant la prise en charge d'un médicament par le régime d'assurance des soins de santé, quand bien même les exigences tirées de cette réglementation n'auraient pas été respectées.

V. Conclusion

109. Eu égard à l'ensemble des considérations qui précèdent, je propose à la Cour de répondre aux questions posées par le Consiglio di Stato (Conseil d'État, Italie) de la manière suivante :

1) L'article 3, point 1, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée par la directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil, du 25 octobre 2012, ne s'applique pas à un médicament qui fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et qui a subi, en aval de sa mise sur le marché, des opérations de division et de reconditionnement effectuées par des pharmacies sans que la substance médicamenteuse qui le compose s'en trouve modifiée.

2) L'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83, lu en combinaison avec l'article 3, paragraphe 1, du règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, tel que modifié par le règlement (UE) nº 1027/2012 du Parlement européen et du Conseil, du 25 octobre 2012, ne s'oppose pas à l'application d'une législation nationale qui, dans le seul but d'alléger le budget du régime d'assurance des soins de santé, permet la prise en charge par ce régime d'un médicament utilisé pour une indication thérapeutique non couverte par son AMM, nonobstant la disponibilité sur le marché de médicaments dont l'AMM inclut cette indication thérapeutique, pour autant que ce médicament ait été mis sur le marché et fabriqué en conformité avec les dispositions de ce règlement et de cette directive.

À cet égard, des activités par lesquelles des pharmacies légalement autorisées à cet effet divisent et reconditionnent un médicament en plusieurs doses individuelles sur la base de prescriptions médicales individuelles et sans que la substance médicamenteuse s'en trouve modifiée, et délivrent ces doses individuelles aux hôpitaux dans lesquels elles seront administrées aux patients concernés, ne requièrent pas l'obtention d'une AMM au titre de l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83, lu en combinaison avec l'article 3, paragraphe 1, du règlement nº 724/2006.

Conformément à l'article 40, paragraphe 2, second alinéa, de la directive 2001/83, de telles activités ne nécessitent pas non plus l'obtention d'une autorisation de fabrication au titre de l'article 40, paragraphe 1, de cette directive.

3) L'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 permet à un État membre de soustraire un médicament à l'application des dispositions de cette directive dans les seuls cas où le médecin estime, à l'issue d'un examen effectif de ses patients particuliers et en se fondant sur des considérations purement thérapeutiques, que le traitement au moyen de ce médicament est nécessaire pour répondre aux besoins thérapeutiques propres à ces patients qui ne peuvent être satisfaits par aucun médicament doté des autorisations requises en vertu de ladite directive et disponible sur le marché national. L'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83 s'oppose dès lors à ce qu'un État membre se prévale de la faculté prévue à cette disposition pour des raisons de nature exclusivement financière.

4) Aucune des dispositions du règlement nº 726/2004 ne s'oppose à une législation nationale qui investit une autorité nationale d'une compétence pour adopter des décisions en matière de sécurité des médicaments en relation avec leur utilisation pour des indications non couvertes par leur AMM.